

Cannabinoider i behandling av kroniske smertetilstander



En systematisk litteraturgjennomgang.

Prosjektoppgave ved Medisinsk Fakultet, UiO, 2006

Av John Erik Osnes og Erlend Viken

Veileder: Professor Ulf Kongsgaard, Rikshospitalet – Radiumhospitalet HF

Innholdsfortegnelse

1 Historie	3
2 Farmakologiske egenskaper	5
2.1 Kjemi	5
2.2 Farmakodynamikk	6
2.3 Farmakokinetikk	9
3 Administrasjonsformer	12
3.1 Peroral administrasjon	12
3.2 Inhalasjon	12
3.3 Rektal administrasjon	13
3.4 Sublingual/oromucosal administrasjon	13
3.5 Andre administrasjonsformer	14
4 Samfunnsmedisinske aspekter	15
4.1 Cannabis som rusmiddel	15
4.2 Lovgivning	16
4.3 Ruseffekter	17
4.4 Avhengighet	18
4.5 Hva finnes på markedet i andre land	18
5 Cannabis i behandling av kroniske smerter	20
5.1 Studiene – Medtode og inklusjonskrav	20
5.2 Evidensbasert viten om cannabis i smertebehandling	22
5.3 Ikke-analgetisk effekt av cannabis	26
5.4 Bivirkninger som begrenser bruken	27
6 Diskusjon	28
6.1 Innledning	28
6.2 Problemstillinger rundt legalisering av medikamentell cannabis	29
6.3 Evidensgrunnlaget for effekt	30
6.4 Forhold som begrenser bruken	31
6.5 Er klinisk bruk aktuelt i Norge	32
6.6 Framtidsvisjoner .	33
7 Referanseliste	34

1 Historie

Kilder fra oldtidens store sivilisasjoner, deriblant papyrus fra Egypt og leirtavler fra Assyria, tyder på at cannabis er et av historiens eldste medikamenter. Referansene går helt tilbake til rundt 2700 før Kristus (Adams, 1996). Enda tidligere enn dette var planten Cannabis Sativa anerkjent for sin fiberstyrke, da brukt til tau og klær i oldtidens Kina og Grekenland. I de kinesiske dynastiene ble Cannabis brukt i behandling av forstoppelse, malaria og reumatiske smerter. Stoffenes euforiske egenskaper ble først oppdaget i India mellom 2000 og 1400 før Kristus, der stoffet inngikk i rituelle handlinger.

Vestlig skolemedisin anerkjente cannabis som legemiddel etter arbeidet til den irske legen W. B. O'Shaughnessy i 1839 (Adams, 1996). Som britisk militærlege i India hadde han studert tradisjonell bruk av cannabis der, og gjennom dyreforsøk konkluderte han at stoffet var et meget trygt legemiddel. Cannabis ble derfor implementert i moderne medisin på indikasjoner som tetanus, rabies og reumatisme med gode resultater, men med markante bivirkninger. Leger i England og Frankrike tok den nye "vidundermedisinen" i bruk, og videre ekspanderte bruken både geografisk og på indikasjonsområder. På starten av 1900 tallet holdt cannabis en prominent rolle i behandling av smerter, astma, pertussis og som sedativum i Europa og USA. Et paradoksalt eksempel var cannabisholdige "astma-sigaretter" som var populære første tiår av 1900-tallet.

Første offentlige forbud mot cannabis kom fra Pave Innocent VIII i 1484, som karakteriserte det som sakrament fra sataniske ritualer. Skepsis til cannabis økte i 1920-årene i USA der bruken ble avviklet i 1937. Flere forhold førte til at cannabisstoffene nærmest totalt forsvant fra apotekene i midten av det tjuende århundre. De viktigste var utviklingen av andre legemidler som dekket

indikasjonsområdene, stoffets framakologiske ustabilitet og legale forhold (Grotenhermen, 2002). Cannabis endret dermed rolle fra anerkjent legemiddel til å bli et av de største misbruksoffene, med et høydepunkt sent på 1970-tallet. Fram til i dag har man sett en treg men stødig nedgang i misbruket, mens debatten om cannabis' potensiale som legemiddel blir stadig mer aktuell.

2 Farmakologiske egenskaper

2.1 Kjemi

Den kjemiske strukturen til det første cannabinoidet ble beskrevet engang mellom 1930-1940, men ikke før i 1964 ble DELTA-9-tetrahydrocannabinol (THC) identifisert og syntetisert (Grotenhermen, 2003). Det er denne komponenten som er ansett for å være den viktigste, som ansvarlig for de fleste farmakologiske effektene til cannabisplanten (Guzman, 2001).

I utgangspunktet ble uttrykket cannabinoider kun brukt om fytocannabinoidene fra planten *Cannabis Sativa*, med en typisk Carbon21 struktur, og dens tilhørende nedbrytningsprodukter. I dag brukes en mye bredere definisjon blant annet basert på farmakologi og syntetisk kjemi. Nå favner uttrykket cannabinoider om alle ligander til cannabinoidreseptorene, inkludert de endogene og et stort antall syntetiske analoger.

Til nå har over 60 fytocannabinoider blitt identifisert, og disse er delt inn i flere subklasser/typer: cannabigerol (CBG), cannabichromene (CBC), cannabidiol (CBD), DELTA-9-THC, DELTA-8-THC, cannabicyclol (CBL), cannabinol (CBN), cannabibodiol (CBDL) og cannabitriol (CBTL).

Cannabinoidsyrene til DELTA-9-THC, CBD, CBC og CBG forekommer i størst grad i planten og forholdet kan variere. Syrene fra THC har ingen psykotrope effekter, og må bli dekarboksylert til fenoler for å produsere marihuana-lignende effekter, som for eksempel skjer ved å røyke tørket plante. (Grotenhermen, 2003)

THC og dens metabolitter er meget lipofile og dermed stort sett uløselige i vann. En konsekvens av dette er at det lett krysser blant annet blod/hjernebarrieren. I tillegg er THC termolabilt og fotolabilt (Adams, 1996).

Figur 1 Oppsummering av kjemiske egenskaper ved Tetrahydrocannabinol

Tetrahydrocannabinol (THC)	
Kjemisk navn	(-)-(6a <i>R</i> ,10a <i>R</i>)-6,6,9-trimetyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]chromen-1-ol
Kjemisk formel	C ₂₁ H ₃₀ O ₂
Molekylærmasse	314.46 g/mol
Kokepunkt	200 °C 392 °F
Løselighet	2.8 g/l (vann, 23 °C)
CAS nummer	1972-08-3
Strukturformel	<chem>CCCCC(C=C1O)=CC2=C1[C@]3([H])[C@](C(C)(C)O2)([H])CCC(C)=C3</chem>

(WIKIPEDIA1)

2.2 Farmakodynamikk

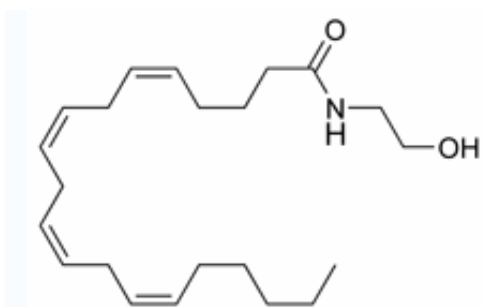
Hovedsakelig er virkningsmekanismene av cannabinoidene mediert gjennom agonist/antagonisteffekter på spesifikke reseptor-sites. Cannabinoidreseptorene og deres endogene ligander utgjør det endogene cannabinoid system, som teleologisk er millioner av år gammelt. Noen ikke-reseptormedierte effekter har også blitt beskrevet, som blant annet effekter på immunsystem og sirkulasjonssystem, samt noen av effektene på kvalme. Til nå er to reseptorer blitt identifisert, CB1 (klonet i 1990) og CB2 (klonet i 1993). Begge disse virker gjennom aktivering av G proteiner som igjen hemmer adenyl cyclase og stimulerer mitogen-aktivert protein kinase, samt hemmer omdannelse fra AMP til cAMP.

CB1 reseptorer er også koplet til ione kanaler, og hemmer igjennom G protein to typer calcium kanaler, og aktiverer to typer kalium-kanaler. I tillegg mobiliserer de arakidonsyre og stenger serotoninreseptor ione kanaler. I hovedsak fører dette til cellulær inhibisjon (Pertwee, 2001).

CB1 reseptorer finnes hovedsakelig i nevroner i hjernen, ryggmargen, og i det perifere nervesystem. Hippocampus, basalganglier og cerebellum er steder hvor CB1 er spesielt godt representert (Baker, 2003).

I tillegg finnes de i perifere organer og vev som blant annet i de endokrine glandler, leukocytter, hjerte, deler av GI-tractus, urinveiene og i reproduksjonorganene. CB2 reseptorene finnes først og fremst i perifere vev med immunfunksjoner, blant annet i leukocytter, milt og tonsiller (Malan, 2003). Aktivisering av CB1 reseptorer er ansvarlig for de marihuana-liknende effekter på psyke og sirkulasjon, i motsetning til aktivisering av CB2 reseptoren. På dette grunnlag har interessen økt for å finne selektive CB2 reseptor agonister med tanke på blant annet smertelindring, anti-inflammatoriske og anti-neoplastiske effekter, men uten de psykotrope sideeffektene (Grotenhermen, 2003).

Funnet av disse to reseptortypene førte samtidig til oppdagelsen av endocannabinoidene. De viktigste typene er anandamide og 2-arachidonglyserol som en mener fungerer som nevrotransmittere og nevromodulatorer.



Figur 2 Strukturformel for endocannabinoidet anandamide
(WIKIPEDIA2)

Det har i rottemodeller blitt vist økte nivåer av endocannabinoider og oppregulering av antallet reseptorer ved kroniske nevropatiske smertestimuli (Kumar, 2003).

I forsøk som er gjort med en syntetisk cannabinoid-ligand (CP55940), ser en også en sterk binding til en ny reseptortype som har fått navnet GPR55. Den er representert i flere vev og kan se ut til å representere en ny cannabinoid reseptor (Baker, 2006).

LD50 for oral THC har i forsøk vist seg å være 800-1900mg/kg for rotter og opp til 9000mg/kg for aper. Det har ikke blitt rapportert om akutte dødsfall hos mennesker, men akutt hjerteinfarkt kan bli trigget pga stoffets effekter på sirkulasjonen (Grotenhermen, 2003).

De viktigste effektene av THC, som blant annet analgesi, er mediert gjennom stimulering av sentrale cannabinoidreseptorer. Aktivisering av CB1 reseptorer fører til inhibering av prosesseringen av nociceptive stimuli både i ryggmargen og i VPL (ventrale posterolaterale nucleus) av thalamus. Denne type reseptorer er også funnet på sentrale og perifere terminaler på afferente sensoriske nevroner. En har funnet tilstedeværelse av flere cannabinoidreseptorer enn my-opioid reseptorer her, noe som kan tenkes å utnyttes terapeutisk for eksempel ved nerveskade/nevropatisk smerte (Kumar, 2003).

Cannabinoidene interagerer med en rekke nevrotransmittorer og nevromodulatorer, blant annet acetylcholin, GABA, dopamin, serotonin, glutamat, prostaglandiner og opioide peptider. En del av grunnlaget for de farmakologiske effektene kan nok forklares ut i fra disse mekanismene (Grotenhermen, 2003).

Toleranseutvikling skjer for de fleste effekter fra THC, blant annet for smertelindring, psykologiske og kardiovaskulære effekter. Dette skyldes trolig nedregulering av reseptorer og/eller reseptordesensitisering (Grotenhermen, 2003).

2.3 Farmakokinetikk

ABSORBSJON

Inhalasjon:

Som tidligere nevnt er THC ansvarlig for mange av de farmakologiske effektene i cannabispreparater og brukes derfor her som eksempel.

THC er å finne i plasma bare sekunder etter det første trekket av en cannabis sigarett, og makskonsentrasjon har blitt målt etter 3-10 minutter etter røykestart. Systemisk biotilgjengelighet varierer mellom 10 og 35 % og påvirkes blant annet av inhalasjonsdybde, varighet og om en holder pusten. En ser også forskjeller mellom dem som røyker regelmessig og ikke (Grotenhermen, 2003).

Oral administrasjon:

Etter oralt inntak er absorpsjonen langsom og ujevn, og maksimal konsentrasjon er målt etter 60-120 minutter. I noen studier er maxkonsentrasjon blitt målt så sent som etter 4-6 timer, og noen hadde flere topper i konsentrasjonen (Grotenhermen 2003).

Dette varierer alt etter hvilken form THC taes inn i, og i en oljeoppløsning ble 90-95% absorbert fra GI-tractus. THC gjennom går en omfattende førstepassasjemetabolisme i lever, noe som reduserer biotilgjengeligheten en del. Et forsøk med dronabinol i en kake viste en biotilgjengelighet mellom 2-14 % (Kumar, 2003).

DISTRIBUSJON

Vevsdistribusjonen av THC styres i all hovedsak av dets kjemiske egenskaper (lipofil struktur) og innebærer ingen spesifikke transportmekanismer eller barrierer.

90 prosent av THC i blodet blir distribuert til plasma og 10 prosent til de røde blodceller. Nittifem til 99 prosent av plasma-THC er bundet til plasmaproteiner, hovedsakelig til lipoproteiner og noe til albumin. THC penetrerer raskt de rikt vaskulariserte vev som blant annet lever, hjerte, lunge, milt, noe som fører til et raskt fall i plasmakonsentrasjon (Grotenhermen, 2003). Deretter skjer en intensiv akkumulering i de mindre vaskulariserte vev, og til slutt i kroppens fett som utgjør et lagringsted over tid. Herfra vil THC sakte bli sluppet ut i blodbanen igjen og gjøre eliminasjonsfasen ekstra lang. THC vil også raskt krysse placenta og gå over i bryst melk (Kumar, 2003).

METABOLISME

Metabolismen av THC skjer hovedsakelig i leveren ved microsomal hydroxylering og oksidasjon katalysert av enzymer i CYT p450 komplekset. I en studie hos rotter ble mer enn 80 % av iv THC metabolisert innen 5 minutter. Hos mennesker har en også vist at dekarboksylering, konjugering, alifatisk oksydering og epoxydering spiller en viss rolle. Nesten 100 metabolitter fra THC har blitt identifisert. Foruten i lever, skjer også deler av metabolismen (men i mindre grad) i andre organer som lunge og hjerte. De viktigste metabolittene er 11-OH-THC og THC-COOH som blir konjugert videre til 11-nor-9-karboksy-THC-glukoronide før de skilles ut (Grotenhermen, 2003).

ELIMINASJON

Omtrent 6 timer etter iv administrasjon av THC oppnås likevekt mellom plasma og vev. Den sene frigjøringen fra fettvev ut i plasma gjør at vi får en lang halveringstid. Estimerer varierer fra 18,7 timer-4,1 dager alt etter metoder og timing av blodprøvetaging (Kumar, 2003).

Andre data hevder at halveringstiden er mellom 3-5 dager.

Her er det også store forskjeller mellom lette og tunge brukere (Dewey, 1986).

Det har imidlertid vist seg å være vanskelig å beregne halveringstiden nøyaktig, nettopp på grunn av at likevekten mellom fettvev og plasma nåes såpass sakte.

Det er også forskjell i halveringstiden på THC og dens metabolitter. THC-COOH er for eksempel å finne i plasma i mye lenger tid etter å ha røyka en sigarett med cannabis. I en studie var forholdet for $T_{1/2}$ 7,2 timer for THC og 6,3 dager for THC-COOH (Grotenhermen, 2003).

EKSKRESJON

Kroppen kvitter seg med THC hovedsakelig som syremetabolitter. Mellom 20-35% skilles ut i urin og mellom 60-80% i avføring. Mindre enn 5% av en oral dose blir skilt ut uendret i avføringen. En enkelt dose av THC kan gi spor av metabolitter i urinen opp til 12 dager, men vanligvis fra 3-5 dager.

Den sterkt lipofile strukturen av THC, fører til høy grad av tubulær reabsorpsjon og dermed liten grad av renal ekskresjon av uforandret THC. Ekskresjonen blir også forsinket i stor grad av det enterohepatiske kretsløp der metabolittene blir resirkulert. Dette er en av grunnene til at en stor del av nedbrytningsproduktene fra THC skilles ut med avføringen (Grotenhermen, 2003).

3 ADMINISTRASJONSFORMER

Cannabis kan administreres både som inhalasjon, peroralt og sublingvalt. I tillegg er det beskrevet gitt som øyedråper, dermalt og i injeksjonsform im/iv. I dyreforsøk er det også blitt gitt intratekalt.

Mange studier er gjort med forskjellige administrasjonsformer, og med til dels sprikende resultater. En må selvsagt ta høyde for forskjellig biotilgjengelighet ved forskjellige administrasjonsformer, og individuelle forskjeller ved absorpsjon, metabolisme, eliminasjon og ekskresjon.

3.1 Peroral administrasjon

En stor del av Delta-9-THC blir absorbert i tarmen om det gies i en oppløsning av foreksempel olje. Dette er tilfellet ved Marinol kapsler, som er THC oppløst i sesamolje. Her er absorpsjonen nesten fullstendig (Grotenhermen, 2003). THC går deretter gjennom en omfattende førstepassasje metabolisme i lever. Dette fører til en mye lavere biotilgjengelighet enn ønsket. I studier har denne variert fra 4-12 % i en studie og fra 2-14 % i en annen (Grotenhermen, 2003).

3.2 Inhalasjon

Ved røyking eller inhalasjon av THC ser en en veldig hurtig absorpsjon, og stoffet er å oppdage i plasma bare sekunder etter første trekk. I tilfellet med røyking blir bare 15-50 % av THC tilgjengelig i den systemiske sirkulasjon på grunn av faktorer som pyrolyse og andre faktorer som har med røyketeknikk å gjøre, samt absorpsjon i lunger. Her viser det seg at de som røyker regelmessig har dobbelt så høy biotilgjengelighet, sammenliknet med ikke røykere.

Studier viser her en biotilgjengelighet mellom 10-35%, der de med god teknikk har det høyeste innholdet i plasma. Hos en som røykte pipe ble denne målt til 45 % (Grotenhermen, 2003).

Ved å røyke cannabis får en også i seg flere av de 400 forskjellige stoffene som finnes i planten med sine bivirkninger, samt de skadelige effekter av sigaretttrøyking i seg selv. Det finnes ingen aerosol for inhalering på markedet med THC, der en kunne utnytte den hurtige absorpsjonen en ser ved inhalasjon.

3.3 Rektal administrasjon

Dette er en vanlig administrasjonsform for smertestillende, og er anvendelig i forhold til pasienter som plages med kvalme. En unngår også med denne administrasjonsformen første passasjeeffekten i forhold til peroral applikasjon. Den systemiske biotilgjengeligheten varierer veldig, avhengig av hva slags sammensetning suppositorien har. I et formular med THC og hemisuccinate viste denne seg å ha dobbelt så stor andel i plasma i forhold til den orale doseringen. Høyeste biotilgjengelighet målt hos aper var 13,5 % (Grotenhermen, 2003).

3.4 Sublingual/oromucosal administrasjon

Dette er en velkjent og enkel administrasjonsform som blant annet brukes i nitrospray og Aqtic smertestillende. Den er enkel å håndtere for pasientene og gir dem en følelse av å selv kunne kontrollere smertene.

Det er ikke gjort mange studier med denne administrasjonsformen. Sativex har nettopp kommet på markedet, og resultater av studier derfra viser at makskonsentrasjon av THC og CBD etter en enkelt buccal spray kommer innen

to til 4 timer. De viser også at plasmakonsentrasjonen her er lavere sammenliknet med inhalasjon av samme dose (GW Pharma Ltd, 2005).

3. 5 Andre administrasjonsformer

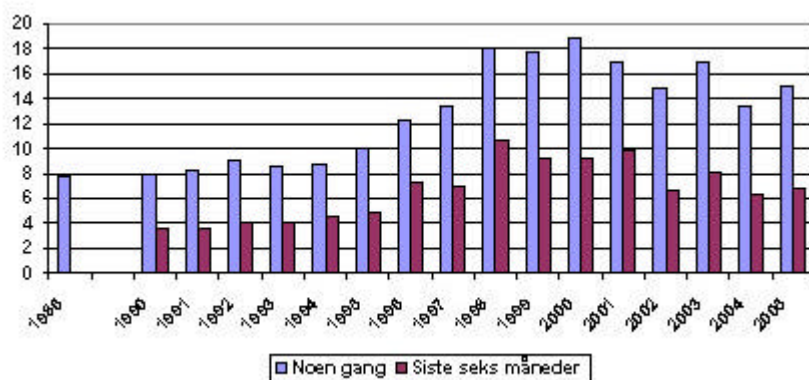
Det er gjort få kliniske studier med andre administrasjonsformer enn dem som er beskrevet ovenfor. Intramuskulær og spesielt intravenøs administrasjonsform av opioider er betraktet som gullstandard ved ulike akutte smertetilstander. Det er vanskelig å si noe om cannabis rolle ved disse administrasjonsformene før det blir gjort flere studier på dette feltet. Det samme gjelder for dermal administrasjon. Her skal flere studier være på vei i følge Grotenhermen (Grotenhermen, 2003).

4 Samfunnsmedisnske aspekter

4.1 Cannabis som rusmiddel

Cannabis, hovedsakelig hasj, er det mest utbredte narkotiske stoffet i Norge og er det narkotiske stoffet flest unge rapporterer å ha brukt. Andelen som rapporterte bruk av så vel cannabis som andre narkotiske stoffer, var stabil i første halvdel av 1990-tallet. Etter dette fant det sted en økning i årene fram til tusenårsskiftet. I de senere år har det imidlertid vært en viss nedgang, og det kan se ut som om andelen unge som oppgir å ha brukt ulike narkotiske stoffer langt på vei igjen har stabilisert seg, om enn på et noe høyere nivå enn i første halvdel av 1990-tallet. Cannabis utgjør også hoveddelen av beslagstallene. I 2003 utgjorde således cannabisbeslagene 44 % av narkotiske stoffer som ble beslaglagt. Antallet årlige beslag er blitt mer enn doblet den siste tiårsperioden. I 2003 ble det gjort mer enn 10 000 beslag med et totalt kvantum på 2,3 tonn. En vet mindre om cannabisbruken i den voksne befolkningen, men spørreundersøkelser tyder på at bruken er økende (STATENS INSTITUTT FOR RUSMIDDELFORSKNING).

Figur 3 Prosentandel av ungdom i alderen 15-20 år i Norge som oppgir at de har brukt cannabis henholdsvis noen gang og i løpet av siste seks måneder 1986 - 2005.



4.2 Lovgivning

All bruk, besittelse, omsetning og andre former for ulovlig omgang med narkotiske stoffer i Norge kan medføre straffeansvar. Norge er et av de landene i Europa som har de strengeste straffene for narkotika. Narkotika i Norge er et juridisk begrep, og omfatter de stoffer som lovgiveren til enhver tid har fastlagt som narkotika. Legemiddeloven regulerer hvilke stoffer som er narkotika.

Legemiddeloven omfatter de mindre alvorlige forhold som bruk og besittelse av små mengder, hvor maksimumsstraffen er inntil 6 måneders fengsel. Dette rammer lovovertrederens umiddelbare misbruk. (Lov om legemidler Kap. X § 31).

Straffeloven § 162 ble vedtatt i 1968 med særlig sikte på profesjonell omsetning av narkotika. Den retter seg mot tilvirkning, innførsel, utførsel, erverv, oppbevaring, sending og overdraging. Den ordinære maksimumsstraffen her er 2 års fengsel. Dersom det dreier seg om grov overtredelse er maksimumsstraffen 10 år, og under særdeles skjerpede omstendigheter kan lovbruddet straffes med lovens strengeste straff på 21 års fengsel.

Straffeloven § 317 rammer heleri og annet økonomisk utbytte av en narkotikaforbrytelse. Det betyr at hvitvasking av narkotikamidler er kriminalisert. Strafferammen er gradert, men kan under særdeles skjerpende omstendigheter medføre fengselsstraff inntil 21 år (LOVDATA).

4.3 RUSEFFEKTER

Kortidsvirkningene

Cannabis gir både dempende og svakt hallusinogene symptomer, noe som innebærer endret virkelighetsoppfatning. Virkningen av cannabis er som ved andre rusmidler sterkt avhengig av brukerens personlighet, forventninger og miljø. Rusen kan gjøre brukeren avslappet og pratsom, og forsterker ofte sansene, spesielt inntrykk av farger, smak og musikk. Man opplever seg selv om mer åpen og sosial, med hyppige latteranfall. I tillegg kommer en del uønskede effekter som det at virkelighetsoppfatningen kan bli forvrengt med forstyrrelse av syn og hørsel. På en viss dose vil alle mennesker utvikle angstfenomener, på en meget større psykotiske symptomer. De er altså både hallusinogene og psykoseutløsende (Malt, 2003).

Fysiske langtidsvirkninger:

Røyking av cannabis øker risikoen for lungekreft og andre lungesykdommer, reduserer trolig kroppens immunforsvar, samt påvirker trolig hormonbalansen med mulige menstruasjonsforstyrrelser hos kvinner og redusert sædcelleantall hos menn (STATENS INSTITUTT FOR RUSMIDDEFORSKNING).

Psykiske langtidsvirkninger:

Langvarig bruk øker risikoen for angst- og depresjonsreaksjoner og kan utløse psykoser hos disponerte individer. Dette kan vanskeliggjøre behandlingen av sinnslidelser som schizofreni og depresjonstilstander. Det er likevel ikke påvist at bruk av cannabis fører til livsvarige hjerneskader, men det kan gi langvarig reduksjon av intellektuelle funksjoner.

Såkalt amotivasjonssyndrom har vært beskrevet i forbindelse med langvarig inntak av cannabisstoffer. Dette består i likegyldighet, tap av effektivitet, nedsatt vilje til å utføre arbeid over tid, nedsatt konsentrasjonsevne og nedsatt evne til å gi seg i kast med nye oppgaver, sløvhets og innesluttethet (Malt, 2003).

4.4 Avhengighet

Cannabis anses å være mindre avhengighetskapende enn andre rusmidler som heroin, amfetamin. Den psykiske avhengigheten kan derimot oppleves som sterk.

Avvenningssymptomene er milde. Irritasjon, søvnproblemer og nedstemthet er mest vanlig. Har en utviklet avhengighet av cannabis, kan risikoen for bruk av andre avhengighetsskapende stoffer øke. Selv om bare et fåtall av brukerne går over til hardere stoffer, har cannabis, sammen med alkohol og tobakk, nesten alltid vært det innledende stoffet i en misbrukerkarriere (STATENS INSTITUTT FOR RUSMIDDELFORSKNING).

4.5 Hva finnes på markedet i andre land

I 1975 ble altså delta-9-tetrahydrocannabinol oppdaget som antiemetika ved kjemoterapi, og i 1980 ble Nabilone registrert på denne indikasjon. Dette stoffet er et syntetisk derivat av THC med en noe forskjellig molekylstruktur. Storbritannia blir dette stoffet markedsført som Cesamet (Grotenhermen, 2003). I 1986 ble Marinol fra Unimed Pharmaceuticals godkjent av FDA. Dette inneholder virkestoffet dronabinol som er syntetisk delta-9-THC. Marinol er det eneste FDA godkjente cannabinoid og blir foreskrevet som appetittstimulerende

til AIDS og kjemoterapi pasienter. Dette medikamentet er på markedet i USA, Canada og noen europeiske land, som blant annet Danmark (WIKIPEDIA3).

GW Pharmaceuticals har nå lansert en oromucosal spray, Sativex, beregnet på MS pasienter med tanke på å lindre nevropatisk smerte og spastisitet. Denne sprayen inneholder blant annet THC og cannabidiol i en 1,08:1 ratio. Den er nå godkjent på spesielle betingelser av Health Canada og er på trappene for distribusjon i Spania. En fase III RCT studie med 250 kreftpasienter vil starte i løpet av 2006 i USA med tanke på smertelindring hos denne pasientgruppen (WIKIPEDIA4).

I Canada har en også åpnet for bruk av marihuana. Den 30. juli 2001 trådte ”THE MARIHUANA ACCESS REGULATIONS ” i kraft i Canada. Denne sier noe om at pasienter som lider av særdeles alvorlige lidelser der konvensjonell terapi ikke har tilfredsstillende effekt, kan få tilgang til marihuana til medisinske formål. Eksempel som er oppgitt på slike, er blant annet MS, ryggmargskade og kreftlidelser. Ved å søke kan en også få adgang til å dyrke sin egen marihuana, for å oppnå ønsket lindrende effekt av denne (HEALTH CANADA).

5 Cannabis i behandling av kroniske smerter

The International Association for the Study of Pain definerer kroniske smerter som ”pain without apparent biological value that has persisted beyond the normal tissue healing time (usually taken to be 3 months)” (IASP, 1986).

5.1 Studiene – Metode og inklusjonskrav

Denne oppgaven er basert på oversiktsartikler og nyere kliniske studier som var tilgjengelige i da søket ble gjort i januar 2006. Vi gjorde to sett med søk i MEDLINE, først med RCT, human og english som ”limits”. Videre gjorde vi søk med review, human og english som limits. Til sist gjorde vi samme søkene i Cochrane Library. Tidsperioden for artikkeltreffene var ubegrenset, men vi fant at de systematiske oversiktsartikkelene dekket forskningen publisert før årtusenskiftet. Prekliniske studier på dyremodeller og på basalnivå ble ekskludert. Artikler som ikke har vært tilgjengelige gjennom Universitetet i Oslo har også blitt ekskludert.

Søkeordene i MEDLINE og Cochrane Library var:

(cannabinoids OR cannabis) AND chronic pain

(cannabinoids OR cannabis) AND central pain

(cannabinoids OR cannabis) AND neuropathic pain

(cannabinoids OR cannabis) AND cancer pain

(cannabinoids OR cannabis) AND pain

Mange av oversiktartikkelene beskrev anekdoter av selvrapportering og meget små kliniske studier. Treff vi fikk i søket med ”limits” på review som beskrev

studier uten kontrollgruppe, randomisering og med få forsøkspersoner gir resultater som ikke kan legges vekt på i evidensbasert medisinsk praksis. De ble av den grunn ekskludert.

Både oversiktsartikkelene og originalartikkelene ble nøye vurdert med tanke på vitenskapelig metode. Vi inkluderte de systematiske oversiktsartikkelene som vi mener har gjort gode søk og har gode eksklusjonskrav. Med tanke på nyere studier inkluderte vi primært dobbeltblinde randomiserte placebokontrollerte studier.

Fra abstractene i MEDLINE hadde vi 20 relevante artikler, hvorav 12 utgikk etter eksklusjonskriteriene over. Vi satt da igjen med 8 artikkeler som ble inkludert i oppgaven, derav 3 systematiske oversikter og 5 RCTer.

Alle artikkelene vi inkluderte er publisert i tidsrommet 2001 til 2005, der de systematiske oversiktsartikkelene beskriver status i forskningen på cannabis i smertebehandling før 2001, og RCTene representerer nyere forskning fra 2003 til skrivende dato. Søket vårt gikk ubegrenset tilbake i tid i MEDLINE, men det var kun i denne perioden vi fant relevante artikler.

5.2 Evidensbasert viten om cannabis i smertebehandling

Effektevaluering i systematiske oversiktsartikler

I 2001 gjorde Campbell og medarbeidere en god og systematisk status på tilgjengelig viten om cannabis som legemiddel (Campbell, 2001). Denne oversiktsartikkelen inkluderte 9 studier i perioden 1975 – 1997, hovedsaklig randomiserte og kontrollerte. Fem av studiene fokuserte på bruk av THC mot kreftsmarter. Det ble vist at på denne indikasjon gav 2-20mg THC bedre smertelindring sammenliknet med placebo. 10mg THC var ekvivalent med 60mg kodein og 20mg THC ekvivalent med 120mg kodein. Doser over 20mg gav uakseptable bivirkninger. To av studiene hadde fokus på ikke-malign kronisk smerte. Pga få forsøkspersoner anser vi at disse studiene ikke har nok vitenskapelig tyngde til å taes med i vurderingen. Oversiktartikkelen oppsummerer med at i 8 av 9 studier var cannabis mer effektivt enn placebo, men ikke mer effektivt enn kodein 50-120mg per os. Bivirkningene var vanlige og til tider alvorlige i 6 av de 8 studiene som viste effekt. Campbell og medarbeidere konkluderte derfor med at det ikke var grunnlag for utstrakt klinisk bruk av cannabis på dette stadiet, men at studiene skaper interesse for bruk innen kroniske neuropatiske smerter. Nye studier var nødvendig.

Et år senere publiserte kanadierene Bagshaw og medarbeidere en ny litteraturstudie som inkluderte 8 kliniske studier og to case-rapporter (Bagshaw, 2002). Lite nytt forskningsarbeid var publisert siden Campbell et al gjennomgikk litteraturen. Det konkluderes med at cannabinoidene har analgetisk aktivitet, men at denne er moderat og at det ikke er data som tyder på bedre effekt sammenliknet med svake opiatere som kodein. Da de anser bivirkningene som ofte uakseptable i doser som gir god effekt, antar de at de ikke er noen analgetisk rolle for cannabinoider, kanskje med unntak av refraktær smerte.

Det ble i 2003 foretatt en systematisk vurdering av evidensgrunnlaget for bruk av cannabis i onkologien (Walsh, 2003). Denne refererer igjen til mange av de samme undersøkelsene som Campbell et al, og konkluderer med at cannabis har potensiale i behandling av kronisk neuropatisk smerte, kvalme og appetittstimulering, men at det ikke var førstevalg.

Nyere kliniske studier

Behovet for nyere undersøkelser på effekten av cannabis i smertelindring var åpenbart etter oversiktartikkelene nevnt over. Vi fant 5 randomiserte kontrollerte studier med akseptable design og publisert etter 2003.

Karst et. al. offentliggjorde i 2003 resultatene fra en randomisert placebokontrollert dobbeltblind crossover-studie på 21 pasienter med kroniske neuropatiske smerter (Karst, 2003). Deltagerene ble randomisert til to runder av 7 dager med washout-periode i mellom. Intervensjonen var 40mg CT3 i fire dager og 80mg CT3 i tre dager. CT3 er en analog av det endogene "THC-11-oic-acid" som har effekt på CB1/CB2 reseptorer med minimale psykoaktive egenskaper. I prekliniske forsøk har CT3 vist gode resultater som antiinflammatorisk og analgetisk middel (Karst, 2003). Effekten ble målt med smerteintensitet på Visuell Analog Skala (VAS), og bivirkninger monitorert med EKG, haematologi, vitale parametere, avhengighetskjema og et eget bivirkningskjema. Vi anser dette som en veldesignet studie. Resultatene viste en signifikant bedring i VAS-verdiene for intervensjonsgruppen 3 timer etter inntak av CT3, sammenliknet med placebo. 8 timer etter inntak var forskjellen mindre klar. Forfatterene konkluderer med at CT3 var effektiv til å redusere kronisk neuropatisk smerte, og at ingen alvorlige bivirkninger ble observert.

Flere av de kliniske studiene på effekten av cannabis har vært på pasienter med multippel sklerose. En av disse ble publisert i 2004 av Wade og medarbeidere

(Wade, 2004). De utførte en dobbeltblind RCT på i alt 160 pasienter med MS. Intervensjonen var oromukosal spray med CBME (standardisert helplanteekstrakt av cannabis), kalt Sativex. Målemetoden var VAS-reduksjon av mest plagsomme symptom. Forsøket gikk over 6 uker. 18 av pasientene hadde smerter som hovedsymptom. I denne gruppen gav faktisk placebo en større gjennomsnittlig bedring i VAS-score enn intervensjon, dog ikke signifikant. Forfatterene skriver at den store placeboeffekten mot smerte kan forklares med for mange av pasientene var dette første aktive behandlingsopplegg mot smerter og at de ikke tidligere hadde blitt vurdert av spesialister. Studiens design var ikke spesielt god for å vurdere analgetisk effekt og antallet pasienter der smertelindring ble evaluert var liten.

I Danmark ble det i 2004 igjen gjort en studie for å kartlegge den smertelindrende effekten av cannabis hos MS-pasienter. Svendsen og medarbeidere gjennomførte en dobbeltblind RCT crossover studie på 24 pasienter (Svendsen, 2004). Pasientene ble randomisert til 3 uker med intervensjonen 10mg dronabinol daglig, mens den andre gruppen fikk placebo. Etter tre uker washout ble intervensjonsgruppen og placebogruppen krysset. Effekt ble målt som median spontan smerteintensitet tredje uke ut ifra en numerisk rangeringskala fra 0-10. I denne evalueringsuken noterte pasienten smertelindring på skalaen to ganger daglig. Median smertelindring viste seg å være signifikant bedre i intervensjonsgruppen sammenliknet med placebo. Number Needed to Treat (NNT) for 50 % smertelindring var 3.5. Konklusjonen var at dronabinol har en moderat, men klinisk relevant analgetisk effekt på neuropatiske smerter hos MS-pasienter.

Den nyeste studien inkludert i vår oppgave ble utført av Rog og medarbeidere i 2005 (Rog, 2005). I en dobbeltblind RCT vurderte de effekten av CBME (Sativex) på 66 pasienter med MS og neuropatiske smerter.

Administrasjonsmetoden var oromukosal spray selvtitrert inntil 48 doser per døgn. En dose inneholdt 2,7mg THC og 2,5mg cannabidiol. Studien gikk over 4 uker der pasientene noterte smerteintensitet og søvnforstyrrelser på en 11-punkters numerisk skala. Intervensjonen viste seg å gi signifikant bedre smertereduksjon sammenliknet med placebo (-2,7 mot -1,4 i placebo, $p=0.005$). NNT for 50 % smertereduksjon var 3,7. Forfatterene konkluderte med at CBME er effektiv i å redusere smerter og søvnforstyrrelser hos pasienter med MS-relaterte neuropatiske smerter, og var for det meste godt tolerert.

Det ble gjort en prospektiv studie i 2003 av Attal og medarbeidere som ikke var randomisert eller placebokontrollert (Attal, 2003). 8 pasienter med refraktær neuropatiske smerter fikk THC per os i doser opptil 25mg per dag og noterte smertelindring daglig på en VAS. Etter 4 måneder behandling ble resultatene analysert. De viste ingen signifikant reduksjon på VAS-scorene med THC. De ble derfor konkludert med at utifra denne studien gir ikke THC terapeutisk gevinst i behandling av refraktære neuropatiske smerter. Metoden i denne studien begrenser signifikansen til resultatene.

Selv om eksperimentell smerte er litt utenfor hovedtemaet i denne oppgaven vil vi ta med en studie gjort av Naef og medarbeidere i 2003 (Naef, 2003). Det ble gjort en dobbeltblind RCT med 12 friske deltagere. Etter å ha bli randomisert til enten THC, morfin, kombinsjon THC og morfin eller placebo ble forsøkspersonene utsatt for smertestimuli i form av kulde, varme, elektrisitet og trykk. Smerteintensiteten ble notert på VAS. THC hadde ingen signifikant dempende effekt for noen av stimuliene, og viste heller en tendens til å gi hyperalgesi i noen tilfeller. Konklusjonen var at THC ikke resuderer smerter hos friske som utesettes for eksperimentell smertestimuli.

5.3 Ikke-analgetisk effekt av cannabis

Dette er ikke hovedfokus i oppgaven, men vi ønsker likevel summarisk å nevne de viktigste andre effekter av cannabis som ble funnet i studiene vi har inkludert, også fordi mange pasienter med kroniske smerter har sammensatt symptomkompleks som kan inkludere kvalme, nedsatt appetitt, spasmer osv. Da søket var fokusert på smerter representerer ikke dette en systematisk gjennomgang på dokumentasjonen innen disse indikasjonsområdene.

I kvalmebehandling er det vist at cannabinoïdene har antiemetisk virkning som er overlegen til placebo og ekvivalent med antiemetika som prochlorperazine, dog cannabinoïder ikke anbefales som førstevalg i kvalmebehandling (Bagshaw, 2002). Det har også vært fokus på at cannabis kan virke appetittstimulerende. Det er vist økt appetitt, men det finnes lite konklusiv evidens for stabilisering eller øking av vekt med dette som indikasjon for bruk av cannabinoïder (Bagshaw, 2002). Spastisitet har også vært i fokus som mulig indikasjonsområde. Pasienter med MS og spastisitet som hovedsymptom hadde i en studie signifikant bedring av spastisitetsplagene med CBME sammenliknet med placebo (Wade, 2004). Hos pasienter med multipel sklerose og kronisk neuropatiske smerter er det også vist at CBME gav signifikant bedring av søvnforstyrrelser sammenliknet med placebo (Rog, 2005).

5.4 Bivirkninger som begrenser bruken

Studiene beskrevet over har notert betydelige bivirkninger ved noen av cannabinoid-preparatene, og bivirkningene varierer med type cannabinoid i forskjellige administrasjonsformer.

Ren oral THC gir bivirkninger som somnolens, svimmelhet, uklart syn og dysfori (Bagshaw, 2002). Bivirkningsprofilen til THC viser seg å være sterkt doserelatert. I doser som gir god analgetisk effekt har bivirkningene vært uakseptable, og er derfor det element som begrenser behandlingspotensialet mest (Bagshaw, 2002). I en studie måtte 5 av 8 pasienter avslutte behandlingen med THC pga bivirkninger og bare 2 av 8 pasienter tålte doering på 25 mg per dag (Attal, 2003). Beskrevede doserelaterte bivirkninger er mental tåke, ataxi, svimmelhet, nummenhet, desorientering, avbrutte tankerekker, slørete tale, redusert hukommelse, munntørrrhet og tåkesyn (Campbell, 2001).

CT3 gav også bivirkninger signifikant høyere enn placebo, men de psykoaktive bivirkningene var minimale (Karst, 2003). Denne cannabinoiden hadde munntørrrhet og tretthet som vanligste bivirkninger. Det ble ikke observert signifikante endringer på EKG, haematologi eller vital-parametere.

CBME i oromukosal spray tolereres godt, men gir noe økt svimmelhet, munntørrrhet og somnolens sammenliknet med placebo (Rog, 2005). Number Needed to Harm (NNH) var i denne studien 5,13. CBME gav ingen signifikant funksjonshemming, endringer i stemningsleie eller andre endrede neuropsykologiske parametere. I en annen studie ble underekstremitetshypotoni og intoksikasjon beskrevet som dosebegrensede bivirkninger hos MS-pasienter (Wade, 2004).

6 Diskusjon

6.1 Innledning

Oppdagelsen av endocannabioidsystemet og isolering av cannabinoide reseptorer har åpnet for nye terapeutiske muligheter for dette stoffet som har vært i bruk i tusenvis av år. I moderne medisin krever registrering av nye legemidler evidensgrunnlag fra flere veldesignede studier som til sammen gir vitenskapelig tyngde. Vi har i denne oppgaven oppsummert tilgjengelig viten om cannabinoidenes effekt i behandling av kroniske smerter, og vil videre vurdere om det finnes en rolle for stoffene i behandling av kroniske smerter. De etiske aspektene rundt denne prosessen er definert i Legeforeningens Etiske Regler for Leger. ” § 9 En lege skal ved undersøkelse og behandling kun ta i bruk metoder som forsvarlig legevirkosomhet tilsier. Metoder som setter pasienten i unødige fare, må ikke benyttes. [...] Legen må ikke gjøre bruk av eller anbefale metoder som savner grunnlag i vitenskapelige undersøkelser eller tilstrekkelig medisinsk erfaring. En lege må ikke la seg presse til å bruke medisinske metoder legen finner faglig ukorrekte.” (LEGEFORENINGENS ETISKE REGLER).

Utover den medisinskfaglige vurderingen har også leger et ansvar for å beskytte samfunnets interesser. Kostnadseffektiviteten kan ikke bare sees på som en post i helsebudsjettet, men må utvides i en bredere samfunnsmedisinsk kontekst der problemer som illegalt bruk og avhengighet må tas med i regnestykket.

” § 12 En lege skal i sin virksomhet ta tilbørlig hensyn til samfunnets økonomi.” (LEGEFORENINGENS ETISKE REGLER)

6.2 Problemstillinger rundt legalisering av medikamentell cannabis

Cannabis er fra beslagstall og tall fra spørreundersøkelser hos ungdom det mest brukte narkotiske stoffet i Norge. Dersom cannabis innføres som medikament i Norge, vil dette trolig føre til økt tilgjengelighet i illegale miljøer, via videresalg av forskrevne medikamenter eller ran av lagre.

Det er også nærliggende å tenke seg at avhengighetsegenskapene til cannabis kan føre til at noen av pasientene ønsker forskrivning utover indisert behandlingsperiode. Dersom legen ikke lar seg presse til forskrivning, vil noen være fristet til å tilegne seg cannabis fra illegale kilder.

Legalisering av cannabis for medikamentelt bruk kan spesielt ovenfor ungdom gi en signaleffekt om at stoffet er allment akseptert. Folk flest vil ikke klare å skille mellom et farmakologisk produkt renutviklet til å virke på spesifikke reseptorer, og planteprodukter som hasj og marijuana. Dermed kan hasj og medikamentelle cannabinoider sidestilles i opinionen, noe som kan øke misbruksproblematikken. Dette vil altså kunne senke terskelen for eksperimentering med stoffet som rusmiddel, noe som i verste fall øker rekrutteringen til tynge rusmiddelmiljøer.

6.3 Evidensgrunnlaget for effekt

Utfra systematisk gjennomgang av litteraturen finner vi at tre av de fire RCTer viser effekt signifikant bedre enn placebo. Disse var følgende:

- 1) Rog et al 2005: Sativex *signifikant bedre* smertelindring enn placebo hos pasienter med MS og neuropatiske smerter. NNT for 50 % smertelindring var 3,7 og p-verdien var 0,005 (Rog, 2005).
- 2) Svendsen et al 2004: Dronabinol gav *signifikant bedre* median smertelindring hos pasienter med MS og neuropatiske smerter. NNT for 50 % smertelindring var 3,5 (Svendsen, 2004).
- 3) Karst et al 2003: CT3 gir signifikant smertelindring ved kronisk neuropatisk smerte (Karst, 2003).

En studie viste ikke effekt: Wade et al 2004: *Placebogruppen får bedre smertelindring enn Sativexgruppen*, dog ikke signifikant. Studiens design var ikke spesielt god for å vurdere analgetisk effekt (Wade, 2004).

Studien til Rog og medarbeidere er den med flest pasienter, og har en meget god design. Konklusjonen er at Sativex gir bedre smertelindring enn placebo. Studien til Wade og medarbeidere støtter ikke dette. Imidlertid er metode og smerterapportering i denne studien dårligere.

Studier til nå tyder altså på at de nyere formene for cannabinoider gir smertelindring utover placebo, men sier ingenting om effekt sammenliknet med eksisterende analgetika.

Eldre studier på THC vurdert av Campbell et al har sammenliknet effekten med svake opioider som kodein. Det ble der funnet at 10mg THC var ekvivalent med 60 mg kodein og 20mg THC ekvivalent med 120mg kodein (Campbell, 2001). Oversiktsartikkelen konkluderer med at cannabis var mer effektivt enn placebo, men ikke mer effektiv enn kodein per os (i 8 av 9 studier de hadde vurdert).

6.4 Forhold som begrenser bruken

De aller fleste smertestillende medikamenter som brukes i dag har i større eller mindre grad bivirkninger. Ved alle nye medikamenter som vurderes for godkjenning må effekten veies opp mot bivirkningsprofil.

Det har vært et mål i utviklingen å finne et formular av cannabinoider som ikke gir de betydelige bivirkninger man opplever ved f.eks. å røyke cannabis-produkter. De psykotrope bivirkningene har vært de mest alvorlige, noe man ser ved bruk av ren THC. Den siste tiden har det blitt utviklet formularer og analoger av cannabinoider som som gir effekt uten psykoaktive egenskaper (Karst, 2003) (Rog, 2005).

I de eldre studiene som vurderte THC opp mot kodein viste det seg å være doserelaterte bivirkninger som begrenset bruk i effektive smertestillende doser. Grunnet psykotrope bivirkninger som svimmelhet, desorientering og redusert hukommelse var det pasienter som måtte trekke seg fra studiene der de fikk THC (Campbell, 2001).

De nyere formularene av cannabinoider har vist seg å ha betydelig mindre psykotrope bivirkninger. CT3 gav bivirkninger som munntørrehet og tretthet, men ingen hadde alvorlige bivirkninger (Karst, 2003). Helplanteekstraktene

(Sativex) i oromukosal sprayform gav heller ingen vesentlige endringer i neuropsykologiske parametere (Rog, 2005). De viktigste bivirkningene her var munntørrehet og somnolens, og det blir konkludert med at medikamentene tolereres godt.

Alt i alt ser det ut som de nyere formularene av cannabinoider har en tryggere bivirkningsprofil enn de eldre. Dette kan gi større spillerom i dosering, og dermed potensiale for bedre effekt mot smerter.

6.5 Er klinisk bruk aktuelt i Norge?

Nasjonalt Kunnskapsenter for Helsetjenesten fikk i oktober 2004 spørsmål fra Helse- og omsorgsdepartementet om marijuana hadde effekt i behandlingen av smerter. Rapporten sier at kunnskapsgrunnlaget er tynt, men at cannabis gir en liten dog tydelig bedring i plagene slik pasientene opplever det på kort sikt (Bruusgaard, 2004). Anbefalingen til departementet var å be Statens Legemiddelverk å utrede godkjenning eller overvåke kunnskapsbildet til dokumentasjonen er sikrere.

Med det kunnskapsgrunnlaget vi har i dag og med nåværende tilgjengelige preparater, kan vi ikke se at cannabinoider per dags dato er klar for rutinebruk i klinikken hos pasienter med kroniske neuropatiske smerter. Evidensgrunnlaget for at cannabinoidene har bedre effekt enn nåværende etablerte behandlingsmetoder er svakt.

6.6 Framtidsvisjoner

Det har vist seg å være vanskelig å gjennomføre store kliniske studier med cannabinoider som intervensjon. De nyere cannabinoidpreparatene ser ut til å ha godt effektpotensiale med mindre bivirkninger. Derfor er det nå framover nødvendig med veldesignede store studier som sammenlikner disse preparatene med de analgetika som nå er i klinisk bruk. Dersom framtidens studier konkluderer med at dagens cannabinoidpreparater ikke er egnet for dette formål, mener vi det fortsatt er et stort potensiale i endocannabinoidsystemet. Når basalforskningen finner nye reseptorer i systemet, gir det muligheter for å utvikle selektive reseptoragonister med mest mulig spesifikk virkning. Målet må være å utvikle cannabinoidpreparater med minimale bivirkninger, slik at det kan gis i doser med maksimal effekt. Stoffgruppen har utvilsomt potensiale på flere områder innen medisinen. Håpet er at moderne medisinsk teknologi kan forvandle denne oldtidens urtemedisin til medikamenter som gir nytt håp for en pasientgruppe som i dag ikke har gode nok behandlingsalternativer.

7 Referanser

Adams I.B, Martin B.R. Cannabis: Pharmacology and Toxicology in animals and humans. *Addiction* 1996; 91: 1585-1614

Attal N, Brasseur L. Are oral cannabinoids safe and effective in refractory neuropathic pain? *European Journal of Pain* 2004; 8: 173-177

Bagshaw SM, Hagen NA. Medical Efficacy of Cannabinoids and Marijuana: a Comprehensive Review of the Literature. *Journal of Palliative care* 2002; 18: 111-122

Baker D, Pryce G. The therapeutic potential of cannabis.
The Lancet Neurology 2003; 2: 291-298

Baker D, Pryce G, Davies W, Hiley CR. In silico patent searching reveals a new cannabinoid receptor. *Trends in Pharmacological Sciences* 2006; 27: 1-3

Bruusgaard P, Forsetlund SL. Marihuana til medisinsk bruk. Rapport fra Nasjonalt Kunnskapsenter For Helsetjenesten 2004

Campbell F, Tramer M. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review
BMJ 2003; 323: 1-6

Dewey WL Cannabisoid pharmacology. *Pharmacol Rev* 1986; 38: 151-78

Fankahauser, M. History of cannabis in western medicine.

I: Grotenhermen F, Russo E, red. Cannabis and Cannabinoids Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Potential. The Haworth Integrative Healing Press, 2002: 37-49

Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 327-360

Guzman M, Cannabinoids: Potential anticancer agents. Nature Reviews 2003; Volume 3: 745-755

International Association for the Study of Pain (IASP). Definition of chronic pain. Pain 1986; 3: 1-225

Karst M, Kahlid S et al. Analgesic Effect of the Synthetic Cannabinoid CT-3 on Chronic Neuropathic pain. JAMA 2003; 290: 1757-1762

Kumar RN, Chambers WA, Pertwee RG. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. Anaesthesia 2001; 56: 1059-1068

Malan T P, Ibrahim MM et al. CB2 cannabinoid receptor agonists: pain relief without psychoactive effects? Current opinion in Pharmacology 2003; 3:62-67

Malt U, Retterstøl N, Dahl A. Lærebok i psykiatri. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS, 2003: 623-658

Naef M, Curatol M. The analgesic effect of oral delta-9-tetrahydrocannabinol, morphine, and a THC-morphine combination in healthy subjects in experimental pain conditions. *Pain* 2003; 105: 79-88

Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. *Progress in Neurobiology* 2001; 63: 569-611

Rog DJ, Nurmikko TJ. Randomized, controlled trial of cannabis based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 812-819

Svendsen K, Jensen T. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? *BMJ* 2004; 329: 1-8

Wade DT, Makela P. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis* 2004 ; 10: 434-441

Walsh D, Nelson KA. Established and potential applications of cannabinoids in oncology. *Support Care Cancer* 2003; 11: 137-143

Websider:

GW PHARMA LTD - <http://www.bayerhealth.ca/>

HEALTH CANADA - <http://www.hc-sc.gc.ca/>

LEGEFORENINGEN - www.legeforeningen.no

LOVDATA - www.lovdato.no

STATENS INSTITUTT FOR RUSMIDDELFORSKNING - www.sirus.no

WIKIPEDIA1 - <http://en.wikipedia.org/wiki/Tetrahydrocannabinol>

WIKIPEDIA2 - http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Anandamide_structure.png

WIKIPEDIA3 - <http://en.wikipedia.org/wiki/Marinol>

WIKIPEDIA4 - <http://en.wikipedia.org/wiki/Sativex>